INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

BUSCA REALIZADA ENTRE 8 E 9 DE ABRIL DE 2020

– 23 ESTUDOS ENCONTRADOS –

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

O uso de hidroxicloroquina para impedir a progressão da doença para a sua fase severa diante do processo patológico da COVID-19. Essa progressão foi maior no grupo controle. Houve diferença significativa entre os grupos e no grupo da HCQ: foi menor o tempo de remissão da tosse, o tempo de recuperação da temperatura corporal. Ao se avaliar o exame de imagem, TC de tórax, 6 dias após a entrada dos pacientes no estudo, no grupo HCQ obteve-se 80.6% (25/31) e no grupo controle 54.8% (17/31) dos pacientes com melhora da pneumonia. Ainda no grupo da HCQ houve reações adversas moderadas. Dos 4 pacientes que houve progressão da doença para severa, era do grupo controle.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação foi considerada moderada (9/13) com o uso da ferramenta "*Checklist for Randomized Controlled Trials – Joanna Briggs*". Embora seja um estudo clínico randomizado, duplo cego, com randomização eletrônica, o tamanho da amostra foi pequena. Nos seus critérios de elegibilidade, exclui pacientes com doenças hepáticas, renais e com retinopatia o que ratifica a atenção em pacientes com tais comorbidades.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO

Autores descrevem que o regime posológico de 600 mg (200 mg, 3x/dia), utilizado no famoso estudo do Prof. Didier Raoult (Marselha, França) é inadequado para atingir o alvo de 1- 2 mg/L (conc. sanguínea ótima, definida por modelos *in silico* e *in vitro*) em 13 pacientes com COVID-19. A concentração terapêutica com essa posologia só seria atingida após 2 dias de tratamento. Por fim, sugerem nova posologia de 800 mg (400 mg, 2x/dia) no 1º dia, seguidos de 400 mg (200 mg, 2x/dia) durante 7 dias, e ressaltam a necessidade de monitorização terapêutica da hidroxicloroquina durante o tratamento de pacientes com COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

O alvo terapêutico sugerido no artigo (conc. plasm. de 1 a 2 mg/L) foi definido baseado em um estudo in vitro, onde foi feita uma projeção das doses para pacientes com COVID-19, e em outro estudo que usava hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes com Lupus Eritematoso. Mais estudos farmacocinéticos são necessários para se compreender as variações farmacocinéticas da HCQ em pacientes com COVID-19, sobretudo estudos in vivo. A sugestão de Monitorização Terapêutica da HCQ feita pelos autores poderá ser de grande valia para se ajustar a posologia a cada paciente, de acordo com sua necessidade.

HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

EDITORIAL

O autor cita que há uma relação entre a COVID-19 e a esteatose hepática, mas ainda não está clara, uma vez que a base de evidências está em construção. Ele cita que pacientes com COVID-19 têm aumentado o nível sérico da quimiocina que exarceba a esteatose hepática. Pacientes diabéticos também podem ter essa injúria hepática por conta do *up-regulation* dos receptores de ECA2.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Os descritivos do autor são baseados em evidências ainda não conclusivas.

HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

OPINIÃO DE ESPECIALISTAS

Os autores alertam para os riscos do uso combinado dos fármacos hidroxicloriquina e azitromicina, ambos com potencial de causar taquicardia ventricular, com intervalo QT aumentado (*Torsades des Pointes*). Sugerem mecanismos para minimizar o risco de arritmia, como o monitoramento de ritmo cardíaco e eletrocardiográfico do intervalo QT, com suspensão dos fármacos em pacientes com síndrome do QT longo congênito, ou nos casos de um QT basal de ≥ 500 mseg, ou se exceder um limite predefinido de 500 mseg, e correção de hipocalemia para níveis > 4 mEq/L e hipomagnesemia para níveis de > 2 mg/dL.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Usando a ferramenta "*JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*", houve 05/06 critérios atendidos. Embora não tenham sido citadas referências bibliográficas para embasar as opiniões emitidas, as informações descritas no artigo são importantes, considerando os estudos clínicos desenvolvidos no país com os fármacos em questão.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

EDITORIAL

Artigo de opinião recomenda cautela quanto a conclusões sobre cloroquina ou hidroxicloroquina para tratamento de COVID-19. Estudos in vitro investigaram a atividade antiviral dessas células contra os vírus: influenza, Zika, Epstein-Barr, Ebola, chikungunya e dengue. O autor destaca que houve frustrações na transição de estudos pré-clínicos para clínicos. Em seguida, o autor comenta sobre os resultados preliminares da hidroxicloroquina para COVID-19 em ensaios clínicos, apontando limitações metodológicas, como relato seletivo. Ademais, os resultados disponíveis até o momento são de artigos *pre print*, ou seja, não passaram pela validação da revisão por pares.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta de Avaliação Crítica de Texto e Opinião, houve 6/6 critérios atendidos. O artigo de opinião é bem fundamentado com artigos científicos e análise crítica, além de trazer um alerta a todos os interessados em um tratamento efetivo contra a COVID-19.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASO

Relato de caso envolvendo 10 pacientes que receberam 200 ml de plasma convalescente (PC) derivado de doadores recuperados com os títulos de anticorpos neutralizantes acima de 1: 640. A terapia de PC foi complementar a outros medicamentos (9 receberam arbidol em monoterapia ou combinação com ribavirina ou peramivir, enquanto um paciente recebeu ribavirina em monoterapia e 06 pacientes receberam metilprednisolona intravenosa) e suporte ventilatório. Observaram melhora dos sintomas clínicos, aumento da saturação e melhora de parâmetros circulatórios 3 dias após a transfusão. Três pacientes já apresentavam carga viral indetectável no dia da transfusão, e, após a transfusão, todos os pacientes apresentaram carga viral indetectável. Não foram observados efeitos adversos graves.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Usando a Ferramenta JBI Critical Appraisal for Case Report, 6/8 critérios foram atendidos, o que revela boa qualidade metodológica. Apesar de promissor, é um relato de caso de apenas 10 pacientes. Os autores reconhecem a necessidade de determinar qual o melhor dia e dosagem pra o tratamento com o plasma convalescente após o surgimento dos sintomas em ensaios controlados.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

Os anticorpos passivos presentes no plasma foram uma opção terapêutica no passado para doenças infecciosas por outros coronavírus (SARS-CoV-1). O efeito de potencialização dependente de anticorpo (ADE) é relatado pelo autor como um dos riscos após a transfusão do plasma convalescente, embora ele refira que não há nenhum caso reportado até o momento para COVID-19. Há um potencial benefício profilático e terapêutico que deve ser confirmado pelos estudos clínicos que estão em andamento.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

A partir do uso da ferramenta AMSTAR-2 (0/16) de avaliação de revisão sistemática, o estudo tem baixa qualidade metodológica. A revisão não seguiu os critérios de uma revisão sistemática, tais como o método de busca de achados, de seleção dos estudos encontrados, bem como não discutiu sobre os achados dos artigos encontrados.

MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES

REVISÃO SISTEMÁTICA

A quimioterapia citotóxica, os bloqueadores de IL-1 e IL-6, o imunossupressor tacrolimus e alvos na via JAK-STAT se mostraram eficientes no tratamento da SARS e/ou MERS. No entanto, ainda não há relatos da evidência dessas tecnologias no tratamento da COVID-19. O imunossupressor micofenolato de mofetila não teve resultados satisfatórios no controle de MERS-CoV.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR22, 03/16 critérios foram atendidos, o que reflete baixa qualidade metodológica. Ademais, os autores avaliaram o uso de vários medicamentos imunossupressores para o tratamento de SARS e/ou MERS, porém, não apresentam dados sobre o uso destes em COVID-19.

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO

Ensaio piloto que realizou transplante de células tronco mesenquimais em 7 pacientes com pneumonia devido a COVID-19, e 3 pacientes receberam placebo. Todos os pacientes tinham curso de COVID-19 de grave a crítico. Antes do transplante, os pacientes apresentavam febre alta, fraqueza, falta de ar e baixa saturação de oxigênio. Após 4 dias do transplante, o estudo relata que tanto os sintomas quanto a saturação de oxigênio melhoraram nos pacientes que receberam a intervenção. Nenhuma reação alérgica aguda ou tardia foi observada. O desfecho primário de eficácia foi a diminuição de proteína C reativa primária.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com Ferramenta de Avaliação Crítica para Estudos quasi-randomizados, houve 8/9 critérios atendidos. Falta informação sobre: se os pacientes receberam tratamento / cuidados similares, exceto a exposição ou intervenção de interesse (transplante de células tronco)..

DOXAZOSINA, PRAZOSINA, SILODOSINA, TERAZOSINA E TAMSULOSINA

ESTUDO DE CASO-CONTROLE

Foi investigado o potencial dos antagonistas α1-AR na prevenção de complicações da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por meio de análise retrospectiva de pacientes hospitalizados (2010-2017). Foram incluídos 12.673 homens (45 a 64 anos) desses, 1.189 pacientes (9,4%) receberam antagonistas de α1-AR (doxazosina, prazosina, silodosina, terazosina e tamsulosina), 8,1% faleceram no hospital e 15,6% receberam ventilação mecânica invasiva. Pacientes com uso prévio de antagonistas de α1-AR apresentaram menores chances ajustadas (ORa) de necessitar de ventilação mecânica invasiva e de mortalidade em comparação com não usuários. Os achados apoiam uma justificativa clínica para o estudo de antagonistas α1-AR na profilaxia da SRAG.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Existem limitações inerentes a utilização de bancos de dados e da análise retrospectiva, os resultados apenas sugerem benefício terapêutico dos antagonistas do α1-AR., que precisam ter ainda estudados os efeitos colaterais, sugerindo cautela.

VACINA BCG

TRANSVERSAL

Países que adotam a política de vacinação da BCG tiveram um menor número de casos e mortes de COVID-19, por milhão de pessoas, quando comparados à países que não adotavam mais essa política e aqueles que nunca adotaram. O estudo avaliou 136 países.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com Ferramenta de Avaliação para estudos transversais, houve 6/8 critérios atendidos. Estudo retrospectivo com difícil controle de variáveis de confundimento. Os autores avaliaram dois destes fatores, expectativa de vida e temperatura média dos países, porém é provável que outros fatores não tenham sido detectados e controlados.

VACINA BCG

TRANSVERSAL

Foi calculada a mortalidade atribuível a COVID-19 por população de 1 milhão de habitantes nos 50 países mais afetados, e esse dado foi cruzado com a inclusão da vacina BCG no plano de imunizações nacionais. Na regressão linear ajustada por variáveis confundidoras, a mortalidade atribuível a COVID-19 em países que adotaram a BCG era 5,8 vezes mais baixa (IC 95%: 1,8- 19,0) do que em países que não usavam a BCG. Análise de sensibilidade excluiu a China pela alta mortalidade e a estimativa mudou para 5,7.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com Ferramenta de Avaliação Crítica para estudos transversais analíticos, houve 6/8 critérios atendidos. As limitações são: descrição insuficiente dos sujeitos e contexto do estudo; a exposição a vacina foi determinada pela inclusão no calendário de vacinação nacional, o que não confirma se a população de fato foi exposta.

VANCOMICINA, AMICACINA E OSELTAMIVIR, ALÉM DE MEDIDAS DE SUPORTE

RELATO DE CASO

Os sintomas de COVID-19 em neonato de 15 dias de vida, com histórico de doença na mãe, foram febre, angústia respiratória e manchas avermelhadas. No segundo dia de admissão foi observada melhora, e alta ocorreu no 6º dia. Os autores destacaram como sintomas atípicos de COVID-19 a presença de manchas avermelhadas na pele e ausência de tosse, mesmo na presença de angústia respiratória.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta de Avaliação crítica de relatos de caso, o artigo apresentou boa qualidade, com descrição detalhada dos aspectos clínicos, antecedentes e tratamento, embora não tenham sido detalhado aspectos demográficos (sexo e raça).

IMUNOGLOBULINA

RELATO DE CASO

Este relato de caso demonstra que, ao administrar altas doses de imunoglobulina no início da fase severa da COVID-19, o medicamento funciona como eficiente imunomodulador e evita o início da cascata inflamatória. Essas altas doses foram administradas em pacientes que previamente utilizaram antirretrovirais. A dose administrada:0,3-0,5g por kg por dia e por 5 dias foi usada nos relatos, sem relato de evento adverso. O tempo de administração da imunoglobulina é fator chave.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Como limitações metodológicas, destaca-se que somente 3 pacientes foram avaliados e os antivirais usados foram diferentes nos 3 casos. Ademais, um dos pacientes tinha hipertensão e usava medicamento que pode ter efeito protetor.

TOCILIZUMABE

RELATOS DE CASOS

Neste estudo, 15 pacientes com COVID-19 foram tratados (2 moderados, 6 graves e 7 críticos). Dos 4 pacientes críticos que receberam apenas uma dose diária de tocilizumabe, 3 morreram e 1 não obteve melhora no PCR, para os demais pacientes, o PCR melhorou dentro de 1 semana. O tocilizumabe (TCZ) parece ser uma opção de tratamento eficaz em pacientes com COVID-19, com risco de apresentar tempestade de citocinas. No caso de pacientes criticamente enfermos com IL-6 elevada, recomenda-se uma dose repetida da TCZ.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Usando a ferramenta "*JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*", houve 07/08 critérios atendidos. Conclui-se, portanto, que o artigo possui boa qualidade metodológica. As limitações do estudo foram a descrição incompleta das características demográficas dos pacientes e a falta de detalhamento sobre os eventos adversos (danos) ou imprevistos decorrentes do uso do medicamento..

METRONIDAZOL

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

O artigo faz uma breve revisão da literatura, descrevendo que há aumento de citocinas pro-inflamatórias (IL-8, IL-6, IL-1β, TNF-α, IL-12 e IFNγ), aumento de proteína C reativa e de neutrófilos, além de redução no número de linfócitos em pacientes com o SARS-CoV-2. Paralelo a isso, indica que o metronidazol tem como ação reduzir a concentração dessas citocinas e indica que este medicamento deve ser testado para o tratamento da COVID-19.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 3/16 critérios foram atendidos, indicando baixa qualidade metodológica. Trata-se de uma revisão da literatura, sem ter realizado testes in vitro ou ensaios clínicos com possíveis resultados benéficos no caso do COVID-19.

VITAMINA D

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

Trata-se de uma revisão da literatura sobre potenciais benefícios da suplementação com vitamina D contra infecções virais, como H1N1, dengue, hepatite e o SARS-CoV-2. Embora existam dados contraditórios, as evidências disponíveis indicam que a suplementação com vários micronutrientes com funções de suporte imunológico pode modular a função imunológica e reduzir o risco de infecção. Contudo, ainda há a necessidade de estudos clínicos para determinar melhor dosagem e uma possível combinação com outras vitaminas e micronutrientes.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 3/16 critérios foram atendidos, o que indica baixa qualidade metodológica. A revisão de literatura traz dados inconclusivos sobre o potencial efeito protetor do uso da vitamina D (combinado com outros micronutrientes) sobre a infecção com COVID-19. Apesar de modular o sistema imune, ainda há a necessidade de ensaios clínicos para esses casos.

RALTEGRAVIR, PARITAPREVIR, BICTEGRAVIR, DOLUTEGRAVIR

IN SILICO

Estudo in silico que buscou rastrear medicamentos pré-existentes contra o SARS-CoV-2. Foi feita uma modelagem molecular de dois sítios possíveis de ligação do SARS-CoV-2 a uma biblioteca de medicamentos antivirais. Foram identificadas quatro drogas potenciais: Raltegravir, Paritaprevir, Bictegravir (usadas no tratamento de HIV) e Dolutegravir (usada no tratamento de Hepatite C).[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Estudo *in silico*, que avaliou a estrutura molecular e sítios de ligação de medicamentos já existentes para uma possível ação contra o SARS-CoV-2. Não relata nenhum teste realizado com essas drogas.

TRATAMENTO DE COVID-19

EDITORIAL

Autores sugerem que os dados dos pacientes sejam informados de forma padronizada para facilitar seu uso em futuras análises (estudos). Sugerem, por exemplo, a criação de um ranking de desfechos para avaliar os tratamentos (ex. melhor desfecho = paciente vivo após tratamento, pior desfecho = paciente morto; desfechos intermediários = paciente vivo com 1 efeito deletério, vivo com 2 efeitos deletérios e vivo com 3 efeitos deletérios). Sugerem que dados farmacocinéticos de cada tratamento sejam coletados dos pacientes, uma vez que a presença de COVID-19 pode alterar esses parâmetros.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Usando a ferramenta "*JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*", houve 05/06 critérios atendidos. Embora os autores façam sugestões importantes (como padronização de desfechos, coleta de dados farmacocinéticos, etc.) no intuito de facilitar e agilizar o uso de dados dos inúmeros estudos que estão sendo feitos, eles não levam em consideração as diferentes condições de trabalho e disponibilidade de recursos dos diversos centros hospitalares ao redor do mundo envolvidos em ensaios clínicos e tratamento dos pacientes.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES E CORTICOSTERÓIDES

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

A literatura atualmente não fornece evidências conclusivas a favor ou contra o uso de anti-inflamatórios não esteróides no tratamento de pacientes com COVID-19, embora pareça haver alguma evidência de que os corticosteróides possam ser benéficos se utilizados na fase aguda precoce da infecção por SARS-CoV-2.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Avaliação pela ferramenta AMSTAR 2 (0/16), o que significa que a revisão tem qualidade metodológica ruim. Achados baseados em estudos com SARS, e não SARS-CoV-2.

β-D-N4-HYDROXYCYTIDINE (NHC E EIDD-2801)

PRÉ-CLÍNICO E *IN-VITRO*

NHC inibiu a replicação de SARS-CoV-2 em cultura de células epiteliais primárias das vias aéreas humanas. EIDD-2801 reduziu a replicação de MERS-CoV e SARS-CoV-1 em testes pré-clínicos.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Antivirais promissores para controle de SARS-CoV-2. Porém, mais testes são necessários para avaliar sua eficácia e segurança no tratamento da COVID-19.

VACINAS

ARTIGO DE OPINIÃO

Várias são as dificuldades de produzir vacinas contra SARS-CoV-2, uma vez que não existem modelos animais e que fase pré-clínica, levaria de 2 a 3 meses. Além dos desafios de cumprir todas as etapas dos estudos clínicos (fase I, II e III), outras questões como capacidade de produção, número de doses de vacina para garantir imunidade e definição de grupos a serem beneficiados devem ser consideradas. Mesmo que atalhos para as etapas de produção de vacinas sejam possíveis, é improvável que uma vacina esteja disponível antes de 6 meses após o início dos ensaios clínicos. Sob perspectiva realista, os autores afirmam que vacinas contra SARS-CoV-2 não estarão disponíveis nos próximos 12 a 18 meses.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Trata-se de artigo de opinião, no entanto, os autores construíram argumentação baseada no conhecimentos atualmente disponíveis sobre o assunto, citando inclusive os ensaios clínicos registrados e plataformas de desenvolvimento de vacinas existentes.

REMDESIVIR

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

A maioria dos estudos de eficácia in vitro realizados até o momento relatou resultados positivos na atividade anti-CoV do remdesivir e GS441524. Relato de caso indicou melhora e ausência de efeitos adversos, no entanto, em uma série de casos a medicação foi descontinuada após piora do quadro respiratório. Ensaios clínicos estão em curso e poderão esclarecer melhor a eficácia e segurança do uso do remdesivir contra SARS-CoV-2.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Trata-se revisão não sistemática sobre o uso do medicamento remdesivir. Não foi possível avaliar a qualidade metodológica empregando instrumentos disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, *et al*.**Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial**. medRxiv preprint
doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758.

2. Perinel S, *et al*. **Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients**. Clinical Infectious Diseases, ciaa394,
https://doi.org/10.1093/cid/ciaa394.

3. Boeckmans J, Rodrigues RM, Demuyser T, Piérard D, Vanhaecke T, Rogiers V. **COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point?**. Arch Toxicol. 2020 Apr 8;.
doi: 10.1007/s00204-020-02734-1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32266419.

4. Roden, *et al*. **Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment**.
https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521. Originally published 8 Apr 2020.

5. Ferner RE, Aronson JK. **Chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19**. BMJ [Internet]. 2020 Apr 8;369:m1432.
Available from: http://www.bmj.com/content/369/bmj.m1432.abstract

6. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, *et al*. **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients**. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 6. pii: 202004168.
doi: 10.1073/pnas.2004168117. [Epub ahead of print]

7. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, *et al*. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19**. J Clin Invest. 2020 Apr 7;.
doi: 10.1172/JCI138745. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32254064

8. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, Hemelrijck MV. **Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence**. Ecancer 2020, 14:1022
Doi: https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1022

9. Leng Z, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, Shan G, *et al*. **Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia** [Internet]. Vol. 11, Aging and disease. p. 216–28.
Available from: http://www.aginganddisease.org.

10. Konig MF, Powell M, Staedtke V, Bai R-Y, Thomas DL, Fischer N, *et al*. **Targeting the catecholamine-cytokine axis to prevent SARS-CoV-2 cytokine storm syndrome**. medRxiv. 1º de janeiro de 2020;2020.04.02.20051565.

11. Sala G, Miyakawa T. **Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19**. MedRxiv preprint
doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048165

12. Shet A, Ray D, Malavige N, Santosham M, Bar-Zeev N. **Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.01.20049478.
Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/04/06/2020.04.01.20049478.abstract

13. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. **Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report**. Infectious Diseases. 1o de abril de 2020;1–3

14. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, *et al*. **High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019**. Open Forum Infect Dis. 2020 Mar;7(3):ofaa102.
doi: 10.1093/ofid/ofaa102. eCollection 2020 Mar. PubMed PMID: 32258207; PubMed Central PMCID: PMC7111600

15. Luo L, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. **Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience**.
DOI: 10.1002/jmv.25801.

16. Gharebaghi, R.; Heidary, F.; Moradi, M.; Parvizi, M. **Metronidazole; a Potential Novel Addition to the COVID-19 Regimen. Arch Acad Emerg Med**. 2020 Mar 30;8(1):e40. eCollection 2020.

17. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. **Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths**. Nutrients. 2020 Apr 2;12(4). pii: E988.
doi: 10.3390/nu12040988.

18. Khan, JR; Jha, R; Amera, GM; Jain, M; Singh, E; Pathak, A; Singh, RP; Muthukumaran, J; Singh, A. **Targeting Novel Coronavirus 2019: A Systematic Drug Repurposing Approach to Identify Promising Inhibitors Against 3C-like Proteinase and 2'-O-Ribose Methyltransferase**. ChemRxiv.
Preprint. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11888730.v1

19. Thomas P Lodise; Michael J. Rybak. **COVID-19: Important Therapy Considerations and Approaches in this Hour of Need**.
DOI: 10.1002/PHAR.2396

20. Russell B, Moss C, Rigg A, Hemelrijck MV. **COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting?** Ecancer 2020, 14:1023.
Doi: https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1023

21. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini Ml, *et al*. **An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice**. Sci. Transl. Med. 10.1126/scitranslmed.abb5883 (2020)

22. Amanat F, Krammer F. **SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report**. Immunity [Internet]. 6 de abril de 2020;
Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301205

23. Amirian E S, Levy J K. **Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses**. One Health, Volume 9, 2020, 100128. ISSN 2352-7714.
https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100128. ELABORAÇÃO:

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. **Informe diário COVID-19 (9 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

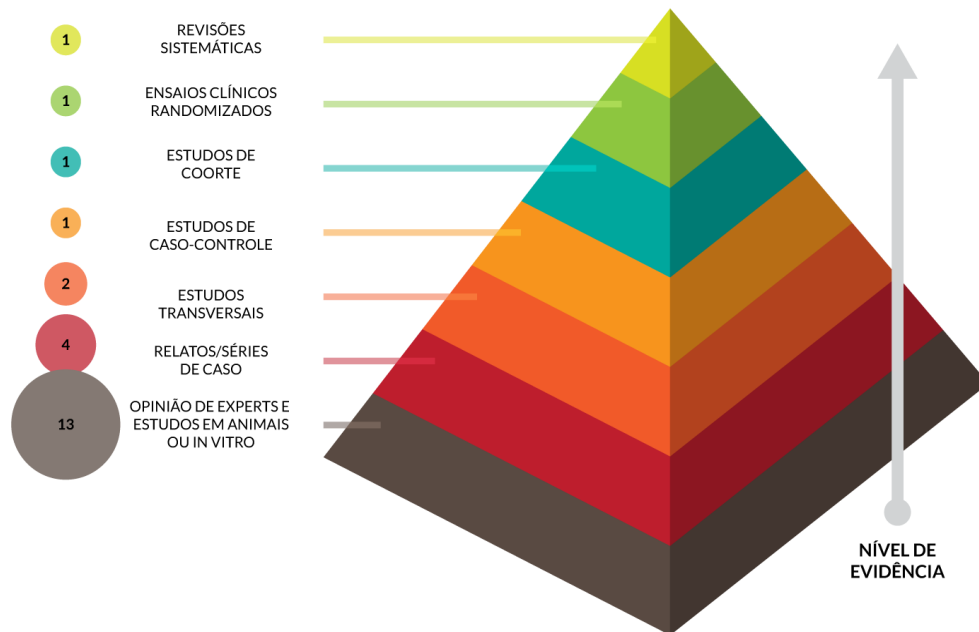
APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 8 e 9 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
1	NCT04338802/ China	Antineoplásico	Nintedanib	Placebo	Ainda não recrutando	8 de abril de 2020	Tongji Hospital
2	NCT04339660/ China	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais (CTMs)	Placebo	Recrutando	9 de abril de 2020	Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology
3	NCT04340544/ Alemanha	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Ainda não recrutando	9 de abril de 2020	University Hospital Tuebingen Robert Bosch Medical Center Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine
4	NCT04339816/ República Tcheca	Antimalárico	Hidroxicloroquina + azitromicina	Hidroxicloroquina + placebo Placebo	Ainda não recrutando	9 de abril de 2020	Frantisek Duska, Charles University, Czech Republic
5	NCT04339426/ EUA	Antiparasitário e antimalárico	Atovaquona + azitromicina	Sem comparador	Ainda não recrutando	9 de abril de 2020	HonorHealth Research Institute

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 8 e 9 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
6	NCT04339712/ Grécia	Medicamento biológico	Anakinra	Tocilizumabe	Ainda não recrutando	9 de abril de 2020	Hellenic Institute for the Study of Sepsis
7	NCT04340050/EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente anti-SARS-CoV-2	Sem comparador	Ainda não recrutando	9 de abril de 2020	University of Chicago
8	NCT04340349/ México	Antimalárico e expectorante	Hidroxicloroquina + Bromexina	Bromexina	Ainda não recrutando	9 de abril de 2020	Instituto Nacional de Rehabilitacion
9	NCT04340557/ EUA	Anti-hipertensivo	Losartana	Tratamento padrão	Recrutando	9 de abril de 2020	Sharp HealthCare
10	NCT04340232/ EUA	Antineoplásico e imunomodulador	Baricitinibe	Sem comparador	Ainda não recrutando	9 de abril de 2020	University of Colorado, Denver

APÊNDICE 2

Distribuição de estudos na pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS